In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful



A) LES INSULINES HUMAINES ET L'INSULINOTHERAPIE

Dr. Z. NEHAR

L'insulinothérapie est le traitement du diabète type 1 et de certains diabètes de type 2, mais l'introduction de l'insulinothérapie dans les années 20 a révolutionné le traitement du diabète type 1, transformant une maladie rapidement mortelle en une maladie chronique.

Le principal problème de ces patients est alors devenu la survenue de complications microvasculaires (néphropathie, neuropathie, rétinopathie) et macrovasculaires.

Le rôle de l'hyperglycémie dans la pathogénèse de ces complications est suspecté de longue date, c'est pour cela qu'il a toujours semblé logique de chercher à obtenir une quasi-normalisation des glycémies pour prévenir ces complications. Cette quasi-normalité des chiffres glycémiques est devenue un but réalisable, grâce à l'insuline.

1- Origine des insulines :

L'insuline était extraite des pancréas de bœuf et de porc.

L'insuline porcine diffère de l'insuline humaine par un acide aminé à l'extrémité c- terminale de la chaîne B

L'insuline bovine présente deux acides aminés différents.

Actuellement, toutes les insulines utilisées sont dites « **humaines** » même structure en AA que l'insuline de l'homme ;(**moins immunogènes**)

Deux procédés permettent à l'industrie de produire ces insulines :

méthode hémi-synthétique

obtenue en remplaçant un acide aminé (l'alanine) d'une insuline porcine par un autre acide aminé (thréonine). Cette substitution est mise en œuvre par voie enzymatique.

méthode bio synthétique :

produite par la méthode dite de l'ADN recombiné qui consiste à insérer dans l'ADN vecteur de plasmides bactériens les gènes qui codent les deux chaînes de l'insuline humaine

2- Concentration et conservation de l'insuline :

les insulines utilisées en Algérie sont titrées à 100 UI/ml.

- Elles se présentent dans le commerce sous forme de flacons de 5 ml et 10 ml soit une contenance de 500 UI et de 1000 UI par flacon (pour l'utilisation des seringues)

- Les insulines sont également conditionnées sous forme de cartouches de 3 ml soit une contenance de 300 UI (pour les stylos injecteurs)
- 1 UI est définie par la quantité d'insuline nécessaire pour faire baisser la glycémie à un seuil convulsivant chez la souris ou d'induire une hypoglycémie (< 0,45 g/l) chez un lapin pesant 2 kg
- L'insuline en stock se conserve à une température entre 2° - 10 ° c ce qui correspond au compartiment du bas du réfrigérateur (bac à légumes)

.

- l'insuline ne se met jamais dans le congélateur (elle deviendrait complètement inefficace)
- Un flacon d'insuline entamé doit être laissé à température ambiante, loin d'une source de chaleur pendant une période n'excèdant pas 30 jours à température ambiante < 25° c.

3- Les différentes variétés d'insuline

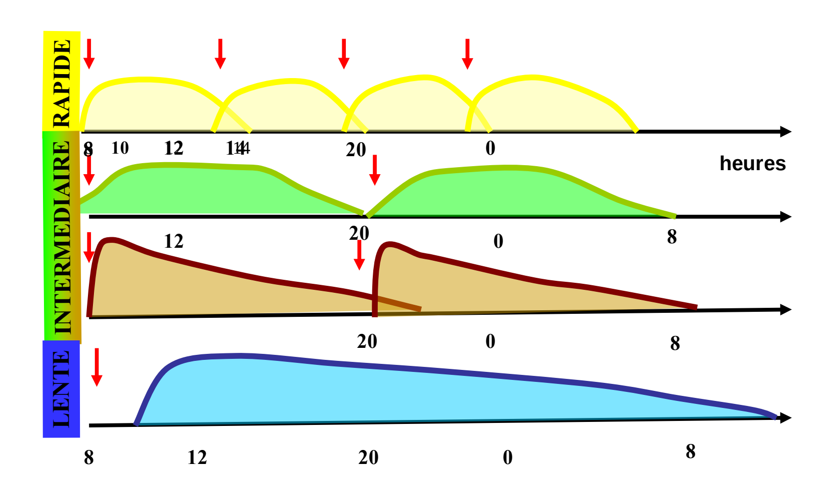
Nous disposons de quatre types d'insuline, qui diffèrent par leur durée d'action après injection sous cutanée. Ces quatre types d'insuline sont toutes à base d'insuline "ordinaire": c'est l'adjonction d'une quantité variable de protamine ou de zinc qui leur confère leurs propriétés pharmaco cinétiques: ces complexes forment des cristaux. Il est important, avant l'injection, de remettre en suspension ces cristaux, en agitant doucement le flacon ou le stylo injecteur

selon leur durèe d'action on distingue :

- Les insulines d'action rapide
- Les Insulines d'action intermédiaire monophysique
- Les insulines d'action intermédiaire biphasique
- Les insulines d'action retard

4-Cinétique des insulines :

CINETIQUE DES INSULINES



*** L'insuline rapide :**

Insuline d'action rapide ("ordinaire"): délai d'action 30 minutes, durée d'action efficace 4 à 6 heures.

*** L'insuline intermédiaire monophase :**

Insuline d'action intermédiaire: délai d'action 90 minutes, durée d'action efficace 12 à 18 heures.

*** L'insuline intermédiaire biphasique :**

Insuline d'action biphasique, mélange en proportions variables d'insuline rapide, et d'action intermédiaire.

*** L'insuline lente :**

Insuline à longue durée d'action: délai d'action 2 à 3 heures, durée d'action 24 heures.

5- Les voies d'administration de l'insuline :

L'insuline étant une protéine (dégradée par les sucs digestifs) elle ne peut être administrée que par voie parentérale.

a- La voie IV :

(Intraveineuse) elle n'est utilisée qu'en milieu hospitalier et seule rapide peut être administrée par cette voie de façon continue (pousse seringue électrique)ou en bolus.

b- La voie IM :

(Intramusculaire) : cette voie est utile pour juguler une cétose légère en absence de déshydratation t seule l'insuline rapide peut être utilisée.

c- La voie sous cutanée S/C :

C'est la voie la plus utilisée en pratique courante .toutes les insulines peuvent être administrées par cette voie.

6- Les modes d'administration de l'insuline :

Il existe trois modes principaux d'administration de l'insuline :

a- Les seringues jetables :

De 0,5 ml ou de 1 ml c'est le mode le plus couramment utilisé en Algérie. La seringue est en matière plastique à usage unique.

b- Les stylos injecteurs d'insuline :

Ce dispositif utilise de l'insuline en cartouche :

Avantages : - meilleure acceptabilité du traitement par multi-injection
- meilleur confort par la simplification de la procédure (suppression du remplissage)
-allègement du matériel surtout pour les patients ayant une vie active.
- injection moins douloureuse

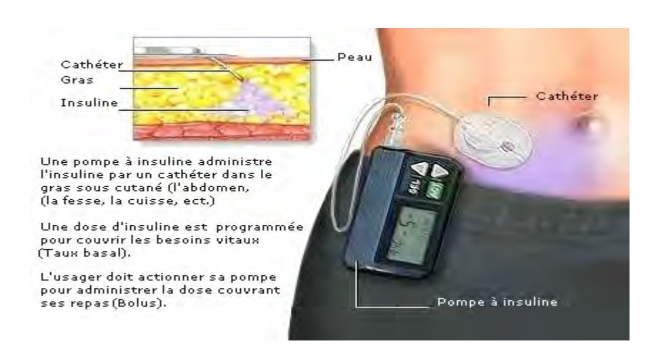
Trois manipulations sont essentielles avec un stylo:

- changer d'aiguille avant chaque injection
- amorcer en faisant perler une goutte à l'extrémité de la seringue, avant de sélectionner une dose (sinon on injecte de l'air et une dose moindre d'insuline)

- bien remettre en suspension les insulines d'action intermédiaire avant d'injecter, en agitant le stylo équipé de sa cartouche.

c- Les pompes à insuline :

*** Les pompes à insulines portables :**



Ce sont des pousses seringue miniaturisés qui se portent à la ceinture, l'insuline rapide est délivrée en permanence selon un débit horaire avec des bolus au moment des repas en S/C.

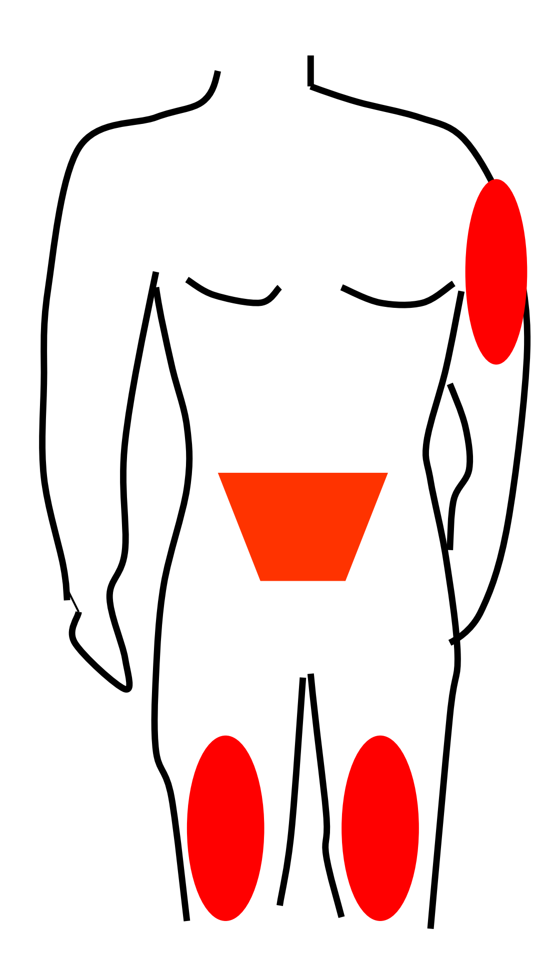
*** Les pompes implantables :**

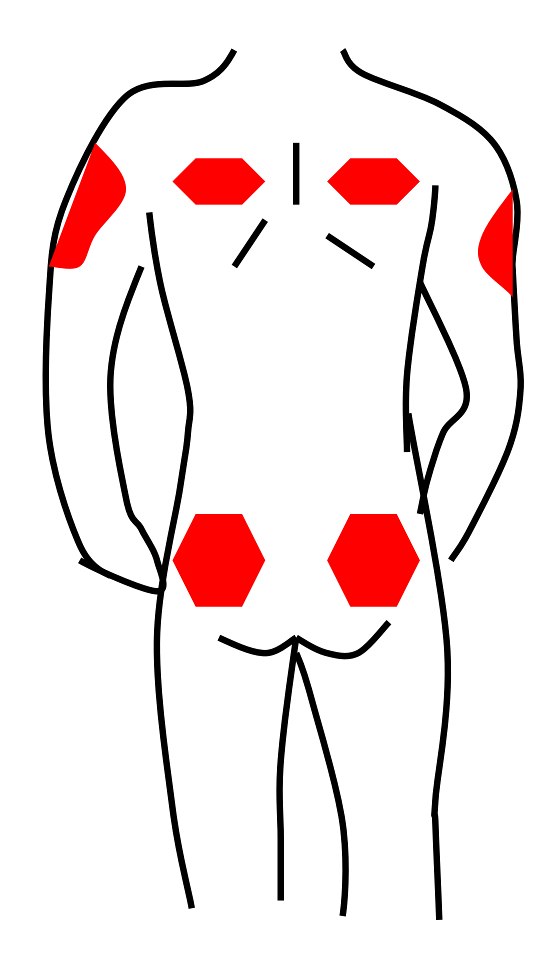
Ce sont des pompes implantées sous la peau, délivrant de l'insuline par voie intrapéritonéale, leur débit est réglé de l'extérieur par une radio commande.

7-Lieux d'injection :

L'injection de l'insuline de fait par voie S/C au niveau des différents sites qui sont :

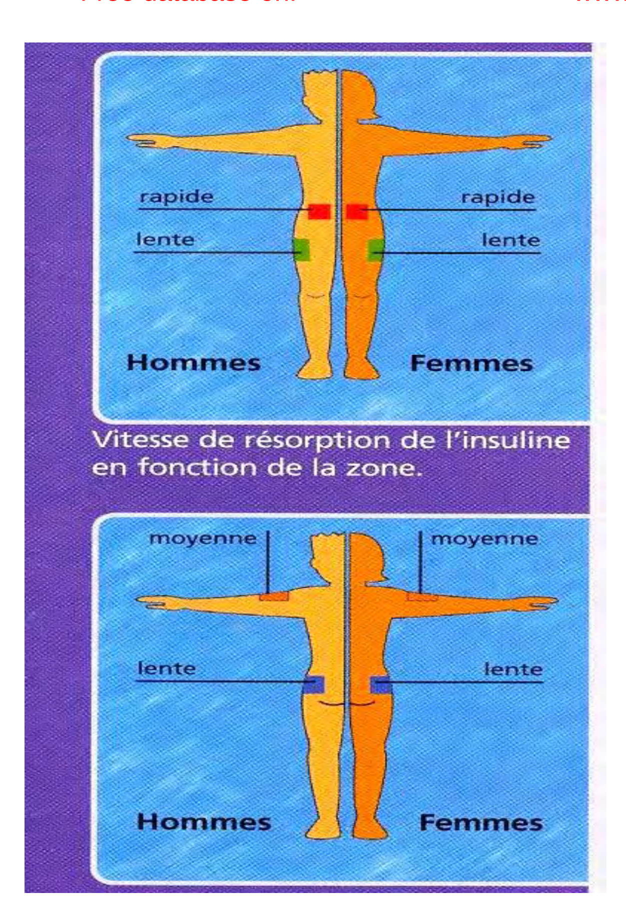
- Bras
- Abdomen en sous ombilical de part et d'autre*
- Cuisse face antero-externe
- Haut des fesses
- Haut du dos (fosses sous épineuses)





* La vitesse de résorption de l’insuline est différente selon la zone d’injection :

- Elle est rapide au niveau de l’abdomen
- Elle est lente au niveau de la cuisse
- Elle est intermédiaire au niveau du bras



8- Quelques modalités pratiques :

*** Horaires des injections :**

L'horaire des injections doit tenir compte de la cinétique de l'insuline utilisée :

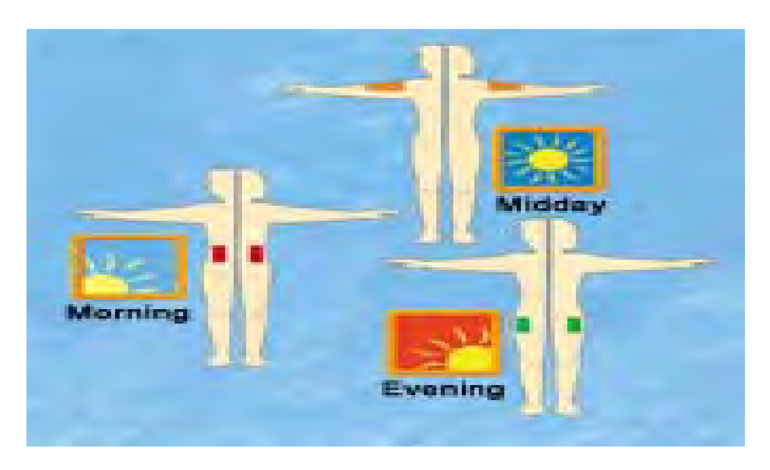
- 15 à 30 mn avant les repas pour les insulines rapides et les insulines intermédiaires biphasiques
- 45' à 1 h avant les repas pour les insulines monophasiques employées seules

*** Technique d'injection :**

Le site d'injection doit être prèalablement désinfecté par l'alcool chirurgical, l'injection S/C se fait en enfonçant l'aiguille de la seringue perpendiculairement après avoir pincé la peau entre les doigts.

On doit varier les points d'injection afin d'éviter les lipodystrophies :

- Toujours adopter un sens rotatoire
- Décaler chaque injection de quelques cm de la précédente tout en demeurant sur la même région du corps pour le même horaire. Ex : injecter toujours au niveau de l'abdomen, le matin et injecter toujours au niveau de la cuisse le soir.



9- Les indications de l'insulinothérapie :

*** Insulinothèrapie définitive :**

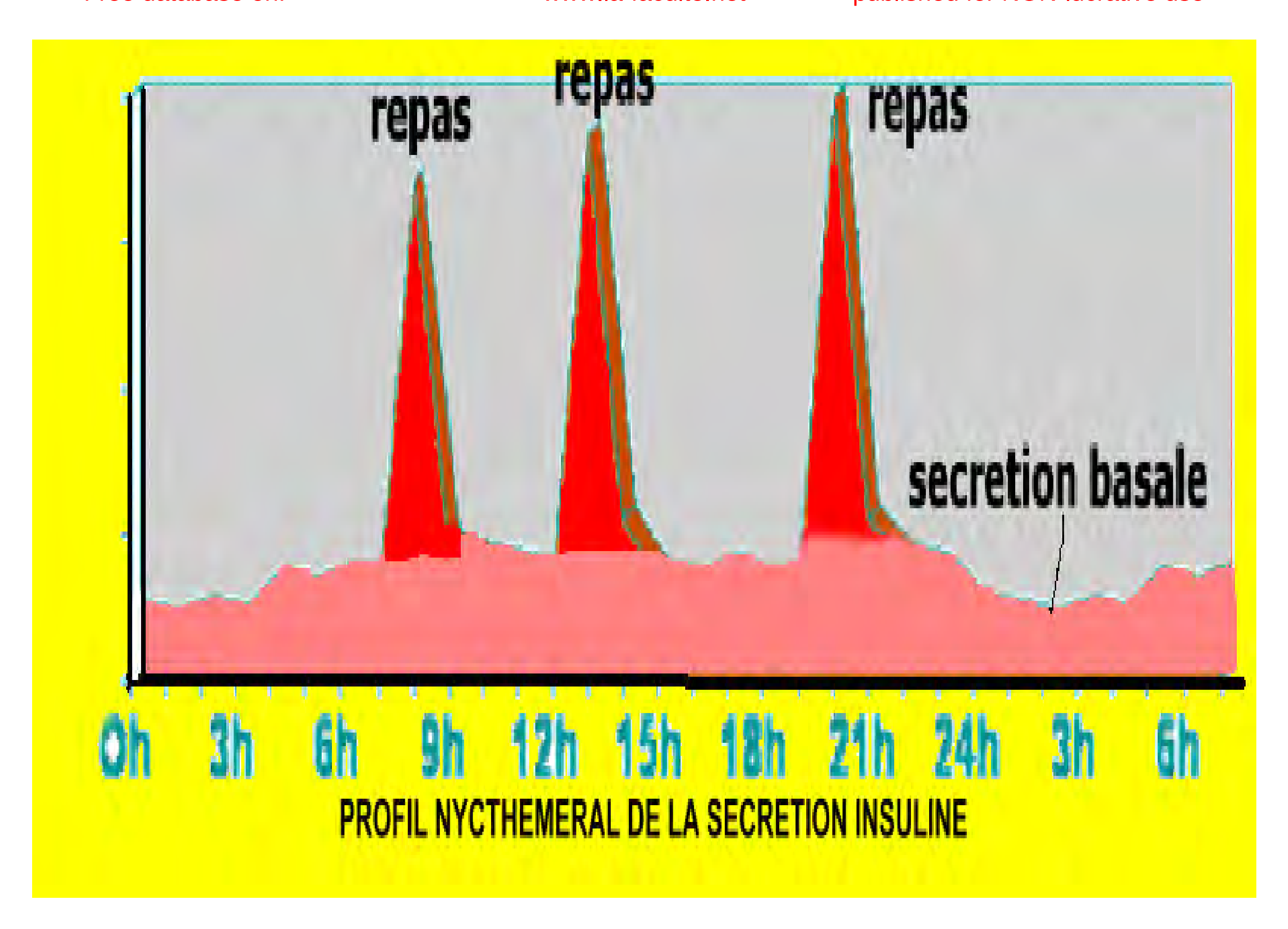
- Diabète type 1(sujet jeune)
- Echec au traitement oral dans le diabète type 2
- Insuffisance rénale (ci aux antidiabétiques oraux)
- Insuffisance hépatique (ci aux antidiabétiques oraux)

*** Insulinothèrapie temporaire :**

- Femme enceinte
- Infection sévère
- Infection intercurrente
- Chirurgie majeure
- Neuropathie hyperalgique

*** Insulinosécrétion physiologique :**

Le meilleur schéma d'insulinothérapie qu'on puisse proposer à un diabétique est celui qui se rapproche le plus de l'insulinosécrétion physiologique, comme on le voit ici où les pics d'insulinemies sont concomitants aux pics des glycémies lors des repas avec sécrétion basale d' insuline .



10- Les schémas de l’insulinothérapie :

En pratique, il existe trois types de schémas d’insulinothérapie :

- Insulinothérapie optimalisée
- Insulinothérapie à objectif limité
- Insulinothérapie de survie

*** Objectif glycémique :**

Avant d'opter pour un schéma, plutôt que pour un autre, on doit d'abord se fixer un objectif glycémique

- L'objectif glycémique dépend :

- de l'age du patient , de l'espérance de vie et de l'existence de complications.

- de l'adhésion du patient à sa maladie et de son niveau d'éducation

- de la possibilité de surveillance et d'autosurveillance glycémique

*** L'insulinothérapie optimalisée :**

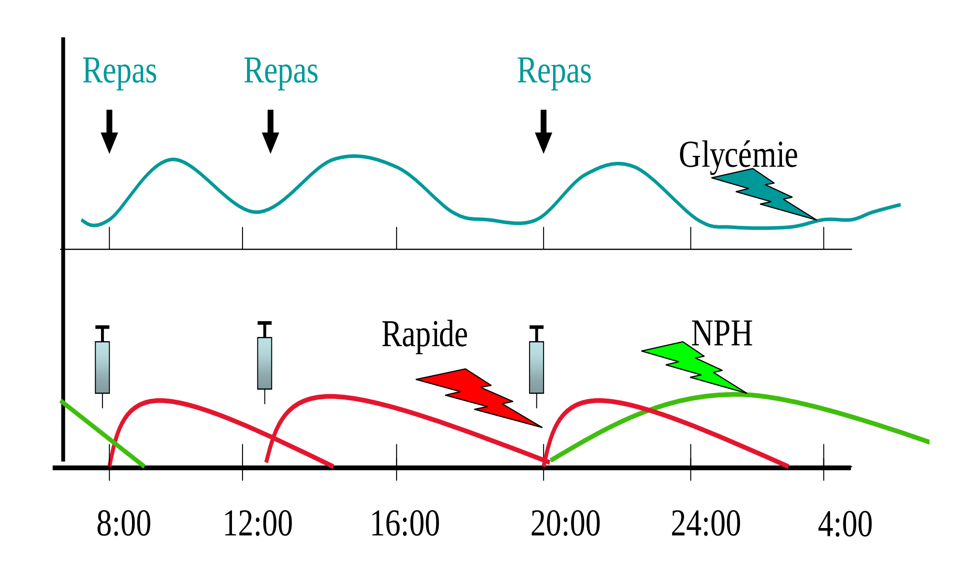
Indications :

- Type 1 motivé.
- Diabète type 2 ; échec au traitement oral.
- Grossesse chez la diabétique .
- Infections sévères ..
- Complications évolutives, notamment rétinopathie diabétique .
- Chirurgie majeure .

Objectifs :

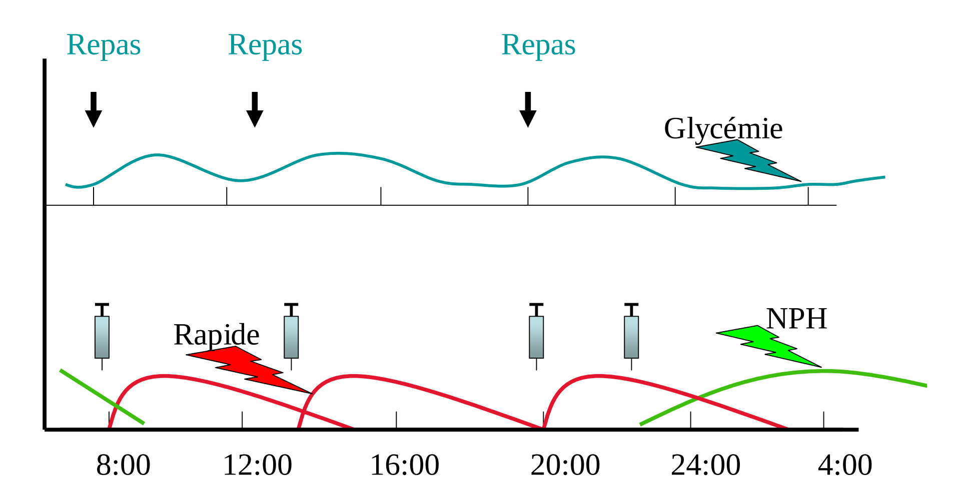
- Obtenir une quasi-normalisation glycémique .
- Glycémie à jeûn : 0,7 – 1,1 g/l
- Glycémie post prandiale : < 1,4 g/l
- HbA1c : ≤ 6,5 %

a- Insulinothérapie optimalisée : 3 injections /j



b- Insulinothérapie optimalisée : 4 injections /j

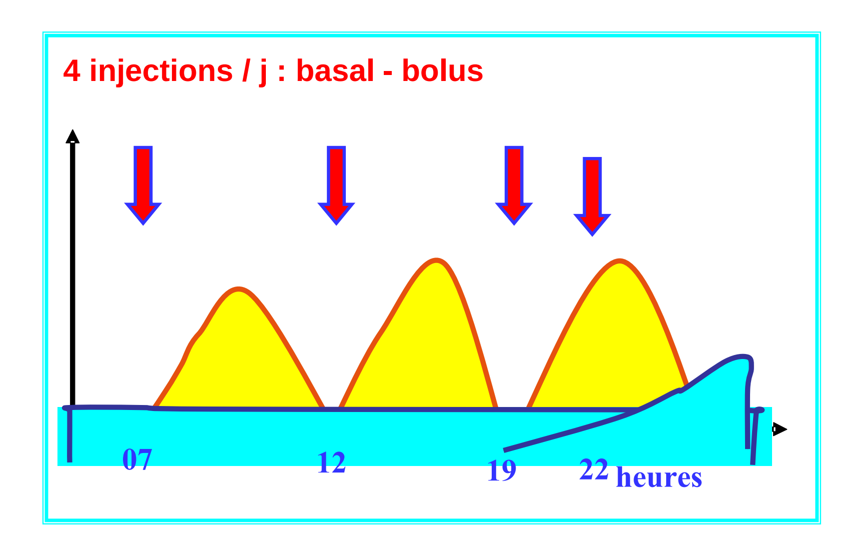
Insulinothérapie optimalisée à 4 injections
3IO +NPH 22H



c- Insulinothérapie optimalisée 4 injections /j (basal – bolus)

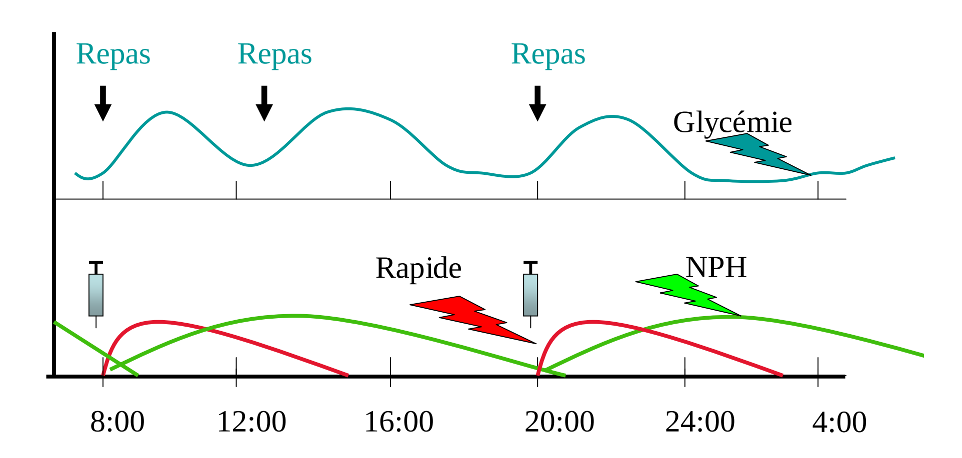
NB : l'insuline lente peut s'administrer le matin également

Insulinothérapie optimalisée



d- Insulinothérapie optimalisée : 2 injections /j

Insulinothérapie à 2 injections/J
IO+NPH



Remarques :

- L'insulinothérapie optimalisée ne peut être proposée qu'à des sujets motivés, acceptant les contraintes des multi-injections, capables d'une autosurveillance régulière(3à4 points glycémiques par jour) et capables d'ajuster leur dose d'insuline en fonction des résultats.

- Avec ces différents schémas optimalisés, la fréquence des hypoglycémies est plus grande, c'est pour cela qu'il faut une adaptation de la diététique avec

→ 3 principaux repas

→ collations (sucres lents) 10 h – 16 h et au coucher (si besoin)

L'insulinothérapie a objectif limité :

Indications :

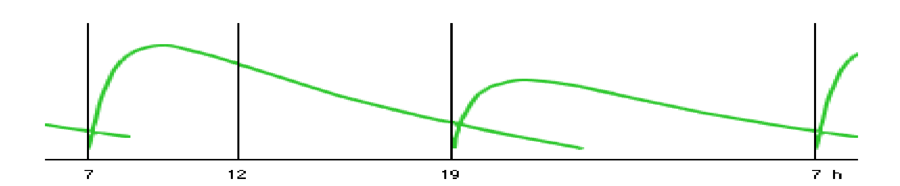
* Il est des patients chez qui l'objectif glycémique doit être "lâche. Ils peuvent bénéficier d'un schéma à deux injections d'insuline intermédiaire (ou de mélange intermédiaire-rapide,) avec seulement une ou deux glycémies au doigt par jour (toujours avant une injection).

- diabétiques dont l'espérance de vie est courte (<10 ans)
  (sujets âgés ou porteurs de complications dégénératives très évolutives)
- diabète type 2 : échec au traitement oral chez le sujet âgé
- macroangiopathie évoluée

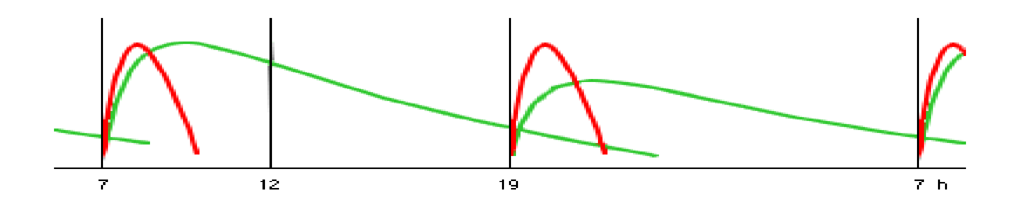
*** Objectifs :**

- Eviter les complications métaboliques aiguës.
- Assurer un confort de vie, sans symptômes liés à l'hyperglycémie.
- Glycémie à jeûn entre 1,30 – 1,60 g/l.
- Glycémie post prandiale autour de 2 g/l.

a- Insulinothérapie à objectif limité : 2 injections /j (insuline monophasique)



b- insulinothérapie à objectif limité 2 injections /j (insuline biphasique)



*** L'insulinothérapie de survie :**

- Indications très limitées :

- Sujets âgés dont l'espérance de vie est courte
- Handicapés physiques et psychiques
- A titre transitoire, Diabète type 1 adolescent refusant la maladie

- Objectifs :

C'est une insulinothérapie très simplifiée, destinée à éviter les complications métaboliques aiguës avec une survie plus ou moins confortable (glycémie autour de 2 g /l)

Insulinothérapie de survie



11- Insuline et antidiabétiques oraux

L'évolution du diabète de type 2 vers l'insulino requérance est habituelle au bout de plusieurs années de traitement par les ADO. A ce stade on peut discuter le passage d'emblée à l'insulinothérapie isolée, mais aussi associer ADO et insuline, au moins pour un temps limité.

L'ASSOCIATION INSULINE-SULFAMIDES

L'idée sous jacente à cette association est que les patients insulino requérants conservent une certaine capacité sécrétoire, que l'on peut stimuler par les sulfamides. Les patients conservent ainsi une sécrétion physiologique de base, qui imprègne le foie avant d'imprégner les tissus périphériques, permettant au foie de jouer son rôle dans le maintien de l'équilibre glycémique.

Un schéma associant trois prises par jour (une avant chaque repas) d'un sulfamide de seconde génération, et une injection d'insuline intermédiaire ou lente au coucher, permet d'obtenir le meilleur contrôle métabolique pour la plus faible dose d'insuline. Dans ce schéma, il faut démarrer avec 6 à 8 unités d'insuline, et augmenter de deux en deux unités jusqu'à obtenir la glycémie à jeun fixée en objectif.

L'ASSOCIATION INSULINE-METFORMINE

L'idée sous jacente à cette association est de limiter le surpoids induit par le passsage à l'insuline. La metformine améliore l'action de l'insuline et réduit l'hyperglycémie sans favoriser la prise de poids. La metformine permet également d'améliorer les facteurs de risques métaboliques (dyslipidémies) et vasculaires associées au syndrôme d'insulino résistance.

Indication: Sujet obèse devenant insulinorequérant, sans insuffisance rénale.

On associe deux comprimés de metformine à 850 mg, avec une dose d'insuline similaire à celle du paragraphe précédent.

12-adaptation des doses d'insuline

Les besoins quotidiens en insuline des patients insulino prives sont de l'ordre de 0,7 à 0,8 UI par kilog.

Débuter l'insulinothérapie a faible dose (0,4 - 0,5 UI/kg de poids et par jour)

En situation stable, les besoins quotidiens d'un patient en insuline varient peu Il faut conseiller au patient de n'augmenter une dose que lorsque l'hyperglycémie dont elle est rendue responsable s'est répétée deux jours de suite,

à l'inverse, de diminuer la dose d'insuline dès la première hypoglycémie non expliquée par une erreur (repas insuffisant, exercice physique non compensé par une collation).

Deux problèmes se posent fréquemment: l'hyperglycémie au réveil, l'hypoglycémie en fin de matinée.

L'hyperglycémie au réveil peut être due à une dose insuffisante d'insuline rapide au dîner, ou d'insuline d'action prolongée pendant la nuit. Au contraire elle peut être due à un rebond hyperglycémique après une hypo nocturne passée inaperçue. Il faut donc faire fréquemment une glycémie au coucher, et une glycémie en milieu de nuit chaque fois que l'occasion s'en présente, voire un cycle glycémique nocturne lors d'une hospitalisation de nuit.

L'hypoglycémie de fin de matinée est due à une hyperglycémie post prandiale précoce, et à une pharmaco cinétique imparfaite de l'insuline rapide. Il faut injecter l'insuline rapide dans la ceinture abdominale (site de résorption rapide), respecter l'intervalle de trente minutes entre l'injection du matin et le petit déjeuner, ou fractionner le petit déjeuner avec une collation en milieu de matinée.

13-la surveillance du diabétique insulinotraité

Pour obtenir un bon contrôle de l'équilibre glycémique, les doses d'insuline doivent être régulièrement adaptées. Cette surveillance est assurée par le diabétique lui-même et par le médecin. Elle concerne également les éventuels accidents de l'insulinothérapie.

Autosurveillance

Les glycémies capillaires

Le seul moyen de savoir si l'on maintient le taux de sucre dans les limites acceptables (c'est-à-dire en dessous du seuil de complications) est de faire le contrôle de la glycémie capillaire.

Autopiqueur et lancettes

L'autopiqueur doit être facile à utiliser et non douloureux.
Les lancettes doivent être de bonne qualité : se piquer au bout du doigt avec une aiguille de stylo ou de seringue est à la fois douloureux et dangereux.
les appareils actuels s'imposent par leur douceur : une bague permet de régler la profondeur de la piqûre en fonction de la peau de chacun. La mesure de la glycémie devient ainsi pratiquement indolore.
Il existe actuellement plusieurs lecteurs d'excellente qualité, fiables et de maniement aisé. Le choix du patient peut se porter préférentiellement sur l'économie, la transportabilité (Medisense card sensor), la rapidité d'utilisation, la richesse de la mémoire.
Les résultats des mesures sont équivalents en précision et reproductibilité.

Quand faire le contrôle des glycémies ?

Plusieurs possibilités existent mais, compte tenu de l'objectif qui est d'adapter les doses d'insuline en fonction des glycémies observées, il semble raisonnable de conseiller au diabétique entre 2 et 3 déterminations glycémiques par jour, chacune correspondant à une injection. Dans certaines circonstances au cours desquelles un contrôle plus strict est nécessaire (grossesse, port d'une pompe à insuline), le nombre des mesures peut être augmenté jusqu'à 5 ou 6 par jour temporairement.
Certaines mesures de la glycémie seront faites à jeun et/ou avant les repas et testent les injections d'insuline précédentes.
D'autres déterminations seront faites après les repas et testent à la fois les injections d'insuline précédentes et la composition des repas.
En fonction des résultats, il est possible d'augmenter ou de diminuer les doses d'insuline qui correspondent à la détermination glycémique. Il faut retenir qu'il n'est possible d'intervenir que sur les injections du jour suivant. C'est ce point fondamental qu'il faut expliquer au diabétique : l'adaptation du traitement est toujours retardée. Par exemple, si le diabétique trouve à jeun à deux reprises 2 g/l (11 mMol/l), il pourra augmenter de 2 unités la dose d'insuline du soir suivant. Inversement, il diminuera son insuline s'il constate une hypoglycémie à jeun.

Le contrôle des urines : glycosurie et cétonurie

Glycosurie

C'est la méthode la plus anciennement connue pour apprécier (indirectement) le contrôle des glycémies (Tableau 4). Chez la plupart des personnes la glycosurie apparaît quant la glycémie dépasse 1,60 à 1,80 g/l (8,8 à 10 mmol/l) : c'est le seuil rénal du glucose. La glycosurie a fait place au contrôle de la glycémie capillaire.

Cétonurie

Les corps cétoniques apparaissent dans les urines lorsque l'organisme ne peut plus utiliser du glucose : cela s'observe dans l'acidocétose diabétique ou au cours d'une hypoglycémie. Il existe cependant une différence fondamentale :
dans la cétonurie de jeûne ou l'hypoglycémie, la glycosurie est nulle ou faible ;
dans l'acidocétose, la glycosurie est massive et la glycémie est élevée.
Le carnet de surveillance
Les résultats des glycémies doivent être inscrits sur un carnet, non pour le plaisir mais pour guider l'adaptation des doses d'insulines.
Il faut donc inscrire ces résultats régulièrement afin de dépister les incidents qui se produisent (hyper et hypoglycémies) aux mêmes moments de la journée.
Surveillance médicale de l'équilibre glycémique

L'hémoglobine glyquée (glycosylée)

Les globules rouges contiennent normalement moins de 5 % d'hémoglobine ayant capté du glucose. En cas d'hyperglycémie, le glucose se fixe progressivement sur l'hémoglobine d'autant plus que sa concentration est plus élevée.
Le type d'hémoglobine qui fixe le glucose est l'HbA1 et plus précisément la fraction A1c. Les globules rouges vivent environ 120 jours et emmagasinent le glucose, pendant ce laps de temps : ce processus s'appelle glycation, d'où le nom d'hémoglobine glyquée (glycosylée) que l'on donne à cette hémoglobine.
L'intérêt de l'HbA1c est de fournir un élément capital d'évaluation de l'équilibre glycémique sur les 2 mois précédant le dosage. Normalement, on admet que pour un diabète bien équilibré le taux de l'HbA1c se situe entre 5 et 5,65 %.
A noter que l'HbA1c peut être anormalement basse dans les hémoglobinopathies. Elle est normalement plus basse au cours de la grossesses. Les anémies surtout hémolytiques faussent également le résultat.

La fructosamine

Il s'agit d'une protéine capable de fixer du glucose et dont la durée de vie est de 2 semaines. L'intérêt est d'avoir une évaluation de la glycémie moyenne sur les 2 semaines précédant le dosage. On peut donc répéter les dosages à intervalles plus rapprochés qu'avec l'HbA1c. C'est intéressant dans certaines situations (grossesse par exemple).
Les accidents de l'insulinothérapie

L'hypoglycémie

Il s'agit toujours d'un excès d'insuline circulante par rapport au niveau actuel de la glycémie.
Traitement curatif
C'est l'administration par voie orale de l'équivalent de 15 g de sucre immédiatement assimilable. Au cas où le patient ne peut pas avaler, recourir à une injection de Glucagen 1 mg par voie IM. En cas de coma : l'injection d'une à deux ampoules de 20 ml de sérum glucosé à 30 %, est en général suffisante.
Dans tous les cas le patient sera réalimenté et rééduqué à son réveil.
Traitement préventif
Eviter les facteurs déclenchants :
repas sauté ou insuffisant ;
non diminution des doses d'insuline malgré des glycémies basses ;
effort physique sans diminution des doses d'insuline précédant cet effort ;
excès d'alcool ;
prise de certains médicaments : anti-inflammatoires non stéroïdiens et aspirine.
Plus rarement, il s'agit d'un excès d'insuline injectée par erreur.
L'insulinorésistance
L'insulinorésistance est une notion pratique : impossibilité de faire baisser la glycémie avec des doses d'insuline qui, chez un autre sujet, auraient provoqué des accidents d'hypoglycémies sévères. Elle est rare, en général en rapport avec des anticorps anti-insuline. Certaines formes de diabète sont insulinorésistants par déficits en récepteurs de l'insuline (syndrome de Kahn).

Conclusion

En matière d'insulinothérapie tout semble vraiment bien compliqué ! Pourtant, l'intelligence du médecin et du diabétique peuvent venir à bout des principales difficultés consistant à remplacer une machine biologique défaillante, le pancréas endocrine par une technique de traitement &laqno; artificielle +, mais... nul ne sera parfait.

Un certain nombre de points de repère doivent être retenus. Voici les 10 poin ts majeurs :

1) Les besoins en insuline pour un DID de type 1 sont de 0,7 à 0,8 U/kg /24h.

2) La sécrétion basale de l'insuline représente les 2/3 des besoins.
3) La meilleure répartition de l'insuline (insulinothérapie optimisée) est de 3 à 4 inj./24 h.
4) Les injections d'insuline doivent se faire au mieux dans un pli avec des aiguilles de 12.7mm sauf dans les zones à peau mince -- pas de pli et aiguilles de 8 mm).
5) Les insulines rapides et les intermédiaires NPH peuvent être mélangées et se faire au stylo.
6) les appareils d'autocontrôle glycémique sont fiables et maniables : autopiqueurs, lancettes, lecteurs.
7) Les bandelettes de surveillance urinaires sont le Kétodiastix et le Kétodiabur 5000.
8) Les adaptations des doses d'insuline sont basées sur un autocontrôle régulier.
9) L'hémoglobine glycosylée doit être maintenue au dessous de 7 %.
10) Le seul accident du traitement insulinique est l'hypoglycémie. Elle peut être évitée par le diabétique bien informé et éduqué.

L'ESSENTIEL

L'autosurveillance du diabétique : Elle repose essentiellement sur les glycémies capillaires. Les autopiqueurs et lancettes actuels rendent cette surveillance facile et pratiquement indolore. Les lecteurs de glycémie sont d'excellente qualité, fiables et de maniement aisé. Les contrôles de glycémie (2 à 3 par jour en général) sont à faire à jeun et/ou avant les repas, ainsi qu'après les repas ; l'adaptation du traitement est toujours retardée par rapport à ces contrôles. Ces glycémies capillaires ont remplacé les contrôles des glycosuries. Les résultats doivent être portés sur un carnet de surveillance.
La surveillance médicale de l'équilibre glycémique : Elle se fait à l'aide de l'hémoglobine glyquée ou glycosylée (Hb A1c), dont le taux doit être entre 5 et 5,65 %, au moins en dessous de 7 %. Il s'agit d'un élément capital d'évaluation de l'équilibre glycémique pendant les 2 mois précédants. L'intérêt du dosage de la fructosamine, réservé à certaines situations telles que la grossesse, est d'évaluer la glycémie moyenne pendant les 2 semaines avant.
Les accidents de l'insulinothérapie : Ils sont dominés par les hypoglycémies, pour lesquelles il convient d'éviter les facteurs déclenchants. L'insulinorésistance est rare, en rapport avec des anticorps anti-insuline.

Le carnet de surveillance :

Tout diabétique sous insuline doit disposer d'un carnet de surveillance où seront notès quotidiennement les doses d'insuline de chaque injection, les résultats des cycles glycémiques et la recherche de sucre et de corps cétoniques dans les urines , Doivent figurer aussi ,les malaises hypoglycémiques (heure et cause probable), les écarts diététiques, la pratique d'un exercice physique etc…

Ce carnet sera présenté au médecin traitant à chaque consultation.

B) NOUVELLES INSULINES ET NOUVELLES VOIES D'ADMNISTRATION DE L'INSULINE.

Dr Z- Nehar

Le traitement intensifié du diabète tente de concilier plusieurs objectifs, parfois contradictoires : obtenir un équilibre glycémique rigoureux, sur la base d'une hémoglobine glyquée voisine de 7%, tout en limitant les hypoglycémies,et en préservant la qualité de vie. les imperfections de la cinétique des insulines humaines et la variabilité de leur résorption, sous-cutanée constituent des limites à l'efficacité de l'insulinothérapie intensifiée. la multiplicité des injections peut représenter un frein à l' adhésion au traitement .
Le développement des analogues de l'insuline et des voies alternatives d'administration de l'insuline constituent des progrès indéniables pour répondre à ces limites.

I-NOUVELLES INSULINES : LES ANALOGUES

1-les analogues de durée d'action brève

Les analogues rapides lispro =HUMALOG® ,aspart=NOVORAPID®, glusiline=APIDRA®),obtenus par une modification minime de la molécule d'insuline ,ont pour dénominateur commun une cinétique de dissociation dans le tissu sous-cutané très rapide, avec un pic d'action 45 minutes environ après l'injection et une durée totale d'action brève de 3 à 5 heures. Ces insulines sont donc bien définies pour la couverture des repas : plus efficaces pour contrôler l'hyperglycémie post prandiale et engendrant moins d'hypoglycémies à distance des repas, elles constituent un réel progrès, notamment chez le diabétique de type 1.
sous réserve d'optimiser dans le même temps l'ajustement de l'insuline basale,en injections multiples ou avec une pompe externe, l'utilisation des analogues rapides permet un gain de 0 , 3-0 ,4% sur l'HbA1c .

2-les analogues de durée d'action prolongée

Le premier analogue long de l'insuline (lantus®) est obtenu par modification minime de la structure chimique de la molécule d'insuline et modification de son point isoelectrique afin qu'elle soit soluble à pH acide dans le flacon et qu'elle cristallise à pH physiologique sous la peau. Ce procédé permet de s'affranchir de la variabilité liée à la remise en suspension des cristaux dans le flacon , il autorise une durée d'action de l'ordre de 24 heures et l'absence de pic d'activité .L'insuline glargine permet une bonne couverture dans les périodes inter prandiales longues,notamment la nuit , associée à un risque réduit d'hypoglycémie.
Le procédé utilisé pour prolonger la durée d'action du second analogue long de l'insuline, Detemir(levemir®),consiste en l'accrochage d'un acide gras à chaîne moyenne sur la molécule d'insuline. L'insuline Detemir, elle aussi en solution dans le flacon, se lie dans le tissu sous-cutané et dans le sang circulant à l'albumine, qui constitue un réservoir relargant progressivement les molécules d'insuline active dans l'organisme. Sa durée d'action est d'une vingtaine d'heures, sa cinétique d'activité est plate et très reproductibles.les analogues longs, glargine et detemir, ont en commun comme énorme avantage d'être des insulines solubles grace au procédé utilisé pour augmenter leur durée d'action, ce qui contribue à offrir une meilleure reproductibilité de leur action qu'avec la NPH.
Dans le diabète de type 1 comme dans le diabète de type 2, glargine et NPH permettent d'obtenir des résultats similaires ou un peu meilleurs avec la glargine en termes d'HbA1c, avec une diminution des hypoglycémies notamment nocturnes sous glargine. La comparaison detemir-NPH montre des résultats voisins ou un peu meilleurs avec detemir pour detemir en termes d'HbA1c,une réduction des hypoglycémies et une moindre prise de poids sous detemir.

Les analogues de l'insuline de durée d'action brève ou prolongée sont donc des atouts dans la panoplie des outils au service du traitement intensifié des patients diabétiques. Néanmoins , les imperfections résiduelles de ces traitements et les contraintes des injections multiples expliquent l'intérêt soulevé par les voies alternatives d'administration de l'insuline.

II-VOIES ALTERNATIVES D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE

Depuis la découverte de l'insuline, de nombreuses tentatives ont été faites pour utiliser des voies d'administration offrant une alternative à l'injection sous-cutanée. Elles se sont heurtées à des difficultés diverses, dominées par le problème d'une biodisponibilité insuffisante et d'une reproductibilité médiocre.
Les résultats récents des essais utilisant la voie pulmonaire
sont néanmoins encourageants, et pourraient allier l'intérêt d'une pharmacocinétique
intéressante et d'une réduction du nombre des injections.

1- voie orale

Bien que conceptuellement attrayante, les différentes tentatives visant à administrer l'insuline par voie orale se sont avérées extrêmement décevantes, du fait d'une biodisponibilité très limitée de la molécule d'insuline, et de sa dégradation chimique et enzymatique dans le tractus digéstif.
Récemment, des stratégies basées sur l'attachement covalent d'un ou de plusieurs oligomères amphiphiles de bas poids moléculaire d'insuline, ont été développées, pour améliorer la
stabilité et la biodisponibilité de l'insuline, avec des premiers résultats encourageants.

2- voie buccale

La muqueuse buccale offre une surface muqueuse d'absorption importante, facilement accessible et largement vascularisée, avec une activité protéolytique limitée.
La société GENEREX biotechnology a élaboré aérosol liquide contenant de l'insuline humaine recombinante associée à un promoteur d'absorption sous le nom de ORALIN®, évalué actuellement dans **des études.**

3- voie nasale

Les problèmes de biodisponibilité et de reproductibilité de l'insuline nasale, la fréquence des effets indésirables locaux liés aux adjuvants, et les interrogations concernant l'impact à long terme sur la fonction muco-ciliaire sont des freins indiscutables à son utilisation dans un avenir proche.

4- voie pulmonaire

La voie pulmonaire possède de nombreux avantages : la surface alvéolaire est très développée,perfusée de façon homogène, et la finesse de la barrière alvéolo-capillaire favorise l'absorption de l'insuline. La dégradation locale de l'insuline est limitée, l'absorption est rapide avec un délai d'action quasi immédiat après inhalation et une durée d'action intermédiaire entre celle des insulines humaines et des analogues rapides.
La variabilité intra-individuelle de l'insuline inhalée est similaire à celle des insulines sous-cutanées Il existe cependant des limites à cette voie d'administration de l'insuline. la biodisponibilité de l'insuline inhalée n'est que de 10% environ, et l'influence de pathologies concomitantes et d'autres facteurs extérieurs est non négligeable (effet augmenté chez les fumeurs et diminué chez les asthmatiques).Enfin, l'éducation et la compliance du patient à l'utilisation de l'inhalateur sont des déterminants majeurs de la réussite d'un traitement par voie pulmonaire,pour l'insuline comme pour les bronchodilatateurs.
Les études cliniques comparant l'insuline inhalée à l'insuline rapide humaine dans le diabète de type 1et de type 2 montrent une efficacité comparable en termes d'HbA1c et une tolérance
similaire en terme de fréquence des hypoglycémies.

La prise de poids serait moindre avec l'insuline inhalée. l'évaluation de la qualité de vie est significativement en faveur de l'insuline inhalée, traduisant la satisfaction des patients vis-à-vis de leur traitement. Les études de tolérance pulmonaire, basée sur la mesure du VEMS n'ont pas montré d'altération de ce paramètre, avec un recul de 24 à 48 mois. La tolérance à long terme concerne également l'immunogénicité de l'insuline inhalée : une augmentation de l'ordre de 30% des anticorps anti-insuline a été observée dans les deux types de diabète, sans retentissement sur les valeurs de l'hémoglobine glyquée, l'évolution des doses d'insuline ou l'incidence des hypoglycémies.

CONCLUSION

Les analogues de l'insuline, en permettant d'obtenir des profils cinétiques plus proches de la physiologie, représentent un progrès indéniable dans la prise en charge du diabète de type 1 et de type 2 .parmi les voies alternatives d'administration de l'insuline, la voie pulmonaire semble la plus prometteuse, même si des améliorations sont attendues, notamment dans la miniaturisation du matériel. Ces progrès devraient permettre de mieux concilier efficacité et tolérance de l'insulinothérapie optimisée dans le diabète de type 1 , et contribuer à surmonter les freins à l'instauration de l'insulinothérapie dans le diabète de type 2 .

Type d'insuline	**Profil d'action approximatif**		
	Début	***effet maximal***	***fin***
rapide	30 min	1h30 – 4h	7h
ultrarapide	15 min	1h - 3h	5h
NPH	1h	2h - 8h	12h-18h
mélanges NPH-rapide	30 min	1h - 8h	12h-18h
semilente zinc	2h	6h - 12h	16h - 20h
lente	5h	6h – 20h	24h

Type	Nom commercial	Adaptation des dose et horaires de prise	Indications
̕-Analogues très rapides.	-Humalog. -Novorapid.	Adaptation de le dose sur la glycémie avant l'injection et la glycémie1h30 à 2h après l'injection.	Insuline de choix: -des schémas basal-bolus -des pompes externes à infusion continue.
-Insulines rapides humaines.	-Insuman rapide. -Umiline rapide. -Actrapid.	-L'injection doit se faire au moins 20 minutes avant le repas. -L'adaptation des doses se fait encomparant la glycémie précédant l'injection à la glycémie précédant l'injection suivante.	-Idem
-Insulines intermédiares.	-Insuman basale. -Umiline NPH. -Insulatard.	-L'injection se fait indépendamment de l'horaire du reps,à heure fixe. -L'adaptation des dose se fait en comparant la glycémie précédant l'injection à la glycémie précédant l'injection suivante.	-TRT mixte avec insuline au coucher. -Dans les schémas basal-bolus: 1inj le matin, 1inj le soir au coucher en association avec 3inj d'insuline rapide.
-Prémélanges analogues rapides+insuline intermdiare	-Humalog Mix 25(25% de rapide,75%d'intermédiare)souvent utilisé le soir pour couvrir le repas et le nuit. -Humalog Mix 50(50% de rapide,50% d'intermédiaire)souvent utilisé le matin et à midi dans le schéma à 3inj. -NovoMix30 (30% de rapide, 70% d'intermédiaire).	-Début d'action : immédiat du fait de l'analogue rapide. -Durée d'action : celle de l'intermédiaire.L'injection doit donc se faire au moment d'un repas. -Les chevauchements des insulines peuvent rendre l'adaptation des doses difficile en cas de schéma à 3injections.	Dans les schéma: -à 2inj dans le diabète sucré type 2. -à 3inj.
-Mélanges insuline rapide humaine+insuline intermédiare.	-Nombreux pourcentages differents (liste non exhaustive) -Umiline 30. -Mixtard 30. -Mixtard 50.	-Idem.	Dans les schéma : -à 2inj pour le diabète sucré type2. -à 3inj pour le diabète sucré type 1.
-Analogues lents.	-Lantus. -Levemir	-Dans le TRT combiné :possibilité de faire l'injection le matin, à midi ou le soir. -Nécessite d'attendre 48h pour avoir une stabilisation de l'insuline;en tenir compte dans l'adaptation des doses. -En cas de pratique d'un sport : impossibilité de diminuer la dose de façon suffisamment rapide , d'ou la nécessité de recourir à une collation ou d'agir sur la rapide précédant l'effort. -Durée d'action variable selon les doses : les petites doses <0.3 UI /Kg nécessite 2inj/j. -Cinétique intra-patient très Reproductible	-Dans le TRT combiné. -Dans les schémas basal-bolus en association avec 3 inj d'insuline rapide. -Indications proche de la Lantus ou de l'insuline intermédiaire.